

Poluição do ar e sua relação com a epilepsia

Air pollution and its relationship to epilepsy

La contaminación del aire y su relación con la epilepsia

Constanza Rocha Jaures¹, Danielle dos Santos Maia Salheb de Oliveira², Marcia Regina Cominetti², Maria José da Silva Fernandes¹

1.Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Disciplina de Neurociência, São Paulo-SP, Brasil.

2.Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Gerontologia, São Carlos-SP, Brasil.

Resumo

Introdução. A epilepsia é considerada uma doença neurológica que afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo. É caracterizada pela manifestação de crises epiléticas que são eventos com atividade transitória, autolimitada, com sinais e sintomas definidos, podendo se expressar de variadas formas a depender da área de início no sistema nervoso central. Há estudos na literatura mostrando que o material particulado (MP) em suspensão na poluição do ar é uma ameaça à saúde, podendo afetar o cérebro além de outros órgãos, e causar alterações moleculares e bioquímicas que promovem a piora de crises epiléticas. **Objetivo.** Apresentar as principais evidências reportadas na literatura sobre os riscos da poluição do ar para a saúde, como afeta o sistema nervoso central, e possíveis riscos para pessoas com epilepsia. **Método.** Revisão não sistemática empregando as palavras-chaves "Poluição do ar", "material particulado", "Epilepsia" e "Doença neurodegenerativa". **Resultados.** Foram utilizados 24 manuscritos científicos, em inglês e português, para a confecção deste artigo. **Conclusão.** A poluição do ar representa um fator de risco para o aumento de crises em pacientes com epilepsia pelo fato de ativar mecanismos que modulam a excitabilidade neuronal (neuroinflamação) levando a uma piora na expressão das crises.

Unitermos. Poluição do ar; material particulado; epilepsia; doença neurodegenerativa

Abstract

Introduction. Epilepsy is considered a neurological disease that affects more than 50 million people worldwide. It is characterized by the manifestation of epileptic seizures, which are events with transient, self-limited activity, with defined signs and symptoms, and can be expressed in various ways depending on the area of onset in the central nervous system. There are many studies in the literature showing that particulate matter (PM) suspended in air pollution is harmful to health, affecting the brain in addition to other organs, and causing molecular and biochemical changes that promote the worsening of epileptic seizures. **Objective.** To present the main evidence reported in the literature on the health risks of air pollution, how it affects the central nervous system, and possible risks for people with epilepsy. **Method.** Non-systematic review using the keywords "Air pollution", "particulate matter", "Epilepsy" and "Neurodegenerative disease". **Results.** We used 24 scientific reports to prepare this review, in English and Portuguese, and neuroinflammation was one of the mechanisms associated with worsening of seizures. **Conclusion.** Air pollution can be a risk factor for increased seizures in patients with epilepsy because it activates mechanisms that modulate neuronal excitability (neuroinflammation) leading to a worsening in the expression of seizures. **Keywords.** Air pollution; particulate matter; epilepsy; neurodegenerative disease

Resumen

Introducción. La epilepsia se considera una enfermedad neurológica que afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por la manifestación de crisis epiléticas, que son eventos con actividad transitoria, autolimitada, con signos y síntomas definidos, y pueden expresarse de diversas formas dependiendo del área de inicio en el sistema

nervioso central. Existen estudios en la literatura que muestran que el material particulado (PM) suspendido en la contaminación del aire es una amenaza para la salud, que afecta al cerebro además de otros órganos y provoca cambios moleculares y bioquímicos que promueven el empeoramiento de los ataques epilépticos. **Objetivo.** Presentar las principales evidencias reportadas en la literatura sobre los riesgos para la salud de la contaminación del aire, cómo afecta el sistema nervioso central y los posibles riesgos para las personas con epilepsia. **Método.** Revisión no sistemática utilizando las palabras clave "Contaminación atmosférica", "material particulado", "Epilepsia" y "Enfermedad neurodegenerativa". **Resultados.** Para la elaboración de este artículo se utilizaron 24 manuscritos científicos, en inglés y portugués. **Conclusión.** La contaminación del aire representa un factor de riesgo para el aumento de convulsiones en pacientes con epilepsia porque activa mecanismos que modulan la excitabilidad neuronal (neuroinflamación) conduciendo a un empeoramiento en la expresión de las convulsiones. **Palabras clave.** Contaminación del aire; material particulado; epilepsia; enfermedad neurodegenerativa

Trabalho desenvolvido para o curso "Neurociência em Pauta" ("Neuroscience at hand"), ministrado pelo Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Escola Paulista de Medicina, Unifesp, São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 04/05/2021

Aceito em: 04/05/2021

Endereço de correspondência: Profa. Dra. Maria Jose da Silva Fernandes, Disciplina de Neurociência, Unifesp. R. Pedro de Toledo 669, 2º. Andar. CEP 04039-032, São Paulo-SP, Brasil. E-mail fernandesepm@gmail.com

INTRODUÇÃO

Como resultado do acelerado desenvolvimento industrial e urbanização, as taxas de poluição do ar aumentaram para níveis prejudiciais à saúde, o que constitui um problema global, sendo mais grave nas regiões mais desenvolvidas e populosas como África, Ásia ou Oriente Médio, que respiram altos níveis de poluição em comparação com outros países do mundo^{1,2}.

Vários são os compostos que se acumulam no ambiente atmosférico, dos quais são monitorados aqueles que geram impacto na saúde como: ozônio, dióxido de enxofre, monóxido de carbono, dióxido de nitrogênio, chumbo e material particulado (MP). Existem outros contaminantes perigosos que incluem produtos químicos altamente neurotóxicos, como compostos orgânicos voláteis, formaldeído, tri e tetracloroetileno, benzeno, tolueno,

hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e metais como chumbo, manganês, ferro, mercúrio, arsênio, cádmio e cobalto³.

Um dos principais contaminantes ambientais com potencial efeito adverso à saúde de animais e humanos é o MP, formado por partículas derivadas de fonte primária da combustão de carvão, gasolina e óleo diesel⁴, associada às atividades humanas na área industrial, mineração, agricultura, tráfego de veículos e queima de combustíveis. Sua composição é variável, pois depende de fatores como o clima, a hora do dia, a estação do ano, a região, entre outros e pode estar presente na atmosfera no estado líquido ou sólido, com elementos biológicos, como pólen, bactérias, vírus e esporos ou elementos sólidos não biológicos em suspensão, como poeira e fumaça⁵.

O MP é classificado de acordo ao seu tamanho em partículas grossas, que possuem um diâmetro entre 2,5 e 10 micrômetros (MP₁₀), partículas finas que têm um diâmetro entre 0,1 e 2,5 (MP_{2,5}) micrômetros e partículas ultrafinas que têm um diâmetro menor ou igual a 0,1 micrômetros (MP_{0,1})⁶. O MP é um dos principais problemas de saúde pública nas grandes cidades cujo transporte é feito por veículos com motor a queima de diesel; é um agente agressor silencioso, ao qual muitas pessoas que vivem nesses ambientes estão constantemente expostas.

Nesta revisão, vamos analisar as evidências existentes sobre o impacto da poluição do ar no corpo, como afeta o

sistema nervoso central, e porque representa riscos para pessoas com epilepsia.

Efeitos sistêmicos da exposição à poluição do ar

Partículas finas e ultrafinas podem entrar no corpo diretamente ao serem inaladas, atingindo o bulbo olfatório e os pulmões, ou indiretamente quando ingeridas e entram na corrente sanguínea⁷. O MP10 se deposita na via aérea proximal e geralmente essas partículas são expelidas pela varredura mucociliar. As partículas menores (MP2.5 e MP0.1) conseguem atingir as vias aéreas pequenas e distais, onde entram em contato com a corrente sanguínea podendo atingir órgãos mais distais como os rins, o coração e até o sistema nervoso central^{4,6}.

A deposição de MP2,5 nos bronquíolos e alvéolos leva à ruptura da barreira epitelial das vias aéreas, causa alteração das vias de sinalização celular, prejuízo na fagocitose, estresse oxidativo e inflamação. A presença do MP0,1 na circulação pode causar disfunção da fibrinólise com subsequente resposta inflamatória celular em tecidos não pulmonares^{4,6}. Ao nível renal, por exemplo, produz uma resposta inflamatória e oxidativa, com lesão vascular (endotelial)^{4,6}. No coração, aumenta a suscetibilidade a arritmias, com prejuízo da função autonômica cardíaca e repolarização^{4,6}.

Vasoconstrição, disfunção endotelial e aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) ocorrem nos vasos sanguíneos, e em geral no nível sistêmico pode-se

observar inflamação e estresse oxidativo, que se caracteriza por aumento da resposta inflamatória celular, com maior número de plaquetas e leucócitos circulantes, aumento da expressão de citocinas como IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF e ativação de vias geradoras de ROS^{4,6}.

Efeitos da poluição no sistema nervoso central

Cérebro em desenvolvimento

O cérebro em desenvolvimento é muito mais sensível às agressões ambientais do que o cérebro adulto. Danos tóxicos podem interferir em processos importantes do desenvolvimento cerebral como proliferação e migração neuronal, neurogênese, alteração na função de células gliais, entre outros, podendo ser permanentes⁸. Da mesma forma, a exposição ao ar poluído pode ter efeitos deletérios no cérebro, tanto nos estágios embrionários quanto pós-natais. De acordo com estudos da Organização Mundial de Saúde (OMS), a exposição começa na fase fetal e é cumulativa ao longo da vida².

Durante a fase fetal, a exposição causa alteração da função placentária que está relacionada ao desenvolvimento do corpo caloso, diminui o transporte transplacentário de oxigênio, restringe o crescimento fetal e também induz inflamação placentária e sistêmica⁹. Alguns autores reportam que a exposição à partículas finas (MP_{2,5}) estaria relacionada com alterações estruturais do córtex cerebral do lobo frontal, occipital e parietal, apresentando diminuição da espessura¹⁰. Igualmente, exposição à altas concentrações de

MP estão associadas ao estreitamento da substância cinzenta na área do lobo frontal e occipital¹¹.

A exposição à poluentes ambientais no período pós-natal não afeta tanto a estrutura cerebral, porém pode prejudicar a maturação neurocognitiva da criança. Há estudos mostrando alterações cerebrais funcionais com diminuição na conectividade neuronal entre os lobos frontal e parietal, e aumento na atividade cerebral em repouso, entre as áreas motoras e os lobos pré-frontal e parietal, bem como as diferentes regiões do lobo frontal com o lobo parietal e o córtex cingulado¹¹ após exposição ao ar poluído pela queima de diesel por tráfego veicular.

Efeitos da poluição no cérebro adulto

O cérebro adulto também está propenso aos danos causados pelo MP. A inflamação sistêmica no organismo pode causar ruptura da barreira hematoencefálica tornando-a permeável à partículas finas e ultrafinas, desencadeando uma resposta inflamatória cerebral constante que altera as respostas inibitórias e excitatórias, por meio diminuição na síntese de GABA ou aumento na concentração de IL-1B como resultado da ativação não controlada da resposta imune contra a neuroinflamação¹².

Estudos têm evidenciado a presença de inflamação sistêmica em resposta à exposição da poluição do ar, além da neuroinflamação, estresse oxidativo e dano cerebrovascular. Modelos experimentais e cultura celular

mostram ativação da micróglia e de astrócitos após exposição à nanopartículas ou ozônio¹³.

Todas essas alterações têm impacto negativo nas atividades da vida diária. Conforme citado, a exposição ao MP_{2,5} está associada ao baixo desempenho em testes cognitivos, de memória e de orientação em adultos com mais de 55 anos, e o efeito é cumulativo, ou seja, essas pessoas foram expostas por longo tempo ao ar poluído. Estudos realizados em adultos jovens não mostram o mesmo impacto nesses parâmetros cognitivos⁵. Além do impacto negativo sobre a função de aprendizado e memória, as alterações causadas pela exposição prolongada ao MP podem aumentar a excitabilidade neuronal causando prejuízo ao paciente com epilepsia, por exemplo, que pode ter aumento de suas crises em função das altas taxas de poluição.

Poluição do ar e epilepsia

Poluição e riscos para pessoas com epilepsia

Vários estudos de na literatura, mostraram uma correlação positiva entre altas taxas de MP e aumento de ocorrência de crises em pacientes com epilepsia, porém poucos autores investigaram os mecanismos envolvidos com a hiperexcitabilidade¹⁴⁻¹⁷.

A epilepsia é considerada uma doença neurológica, crônica e não transmissível, que afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo. Aproximadamente 80% dos casos são diagnosticados em países de baixa renda. As crises epilépticas são manifestações de sinais e sintomas que

refletem atividade neuronal excessiva e síncrona em redes cerebrais. A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) define epilepsia pela presença de uma das seguintes condições: apresentar pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) com intervalo maior a 24 horas; apresentar uma crise não provocada (ou reflexa) com probabilidade da ocorrência de crises subsequentes semelhante ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; ou ainda ter o diagnóstico de uma síndrome de epilepsia¹⁸.

As crises podem ser classificadas em focais, quando se iniciam em um dos hemisférios, generalizadas, quando se iniciam simultaneamente em ambos os hemisférios, ou de início desconhecido. O nível de consciência e as manifestações motoras auxiliam na classificação das crises¹⁹. Crises disperceptivas são aquelas que ocorrem com prejuízo da consciência e perceptivas quando há preservação da consciência¹⁹.

As alterações fisiopatológicas envolvidas com as epilepsias têm sido extensivamente estudadas em modelos experimentais. A epileptogênese é o processo pelo qual o cérebro passa por alterações moleculares e estruturais que podem gerar crises espontâneas. As alterações moleculares que ocorrem durante a progressão da doença podem causar piora das crises, a fármaco resistência e comorbidades psiquiátricas²⁰.

Desequilíbrio entre a neurotransmissão inibitória GABAérgica e excitatória glutamatérgica, com propensão ao

aumento de glutamato e redução de GABA é considerado o principal fator responsável pelo início das crises. O tratamento com medicamentos anti-crise (MAC) é a terapia de primeira escolha para tratar e prevenir crises, embora a resposta possa ser diferente de caso para caso. Apesar dos mais de 30 MACs disponíveis no mercado, aproximadamente 30% dos pacientes não atingem o controle adequado de suas crises, e se tornam fármaco resistentes. Nesses casos, outras terapias podem auxiliar no controle de crises como o uso de dietas (dieta cetogênica), estimulação cerebral ou ainda o procedimento cirúrgico para a retirada do foco epiléptico. São muitos os mecanismos que ocorrem durante a epileptogênese e que predisõem à hiperexcitabilidade, tais como alteração na circuitaria neurona e glial, rebrotamento de fibras musgosas no hipocampo, neurogênese e gliose²⁰.

Ativação de astrócitos e micróglia podem contribuir para a hiperexcitabilidade de epileptogênese²¹⁻²³. A micróglia pode ser ativada por vários fatores como citocinas circulantes e monócitos, ou por proteínas plasmáticas ou células do sistema imune que entram no cérebro quando a barreira hematoencefálica é quebrada, por exemplo durante o estado de mal epiléptico. Quando ativada, esta promove liberação de citocinas no SNC exacerbando o processo de neuroinflamação podendo causar morte neuronal²⁰.

As citocinas IL1B e TNF-alfa, e outras moléculas liberadas pelos astrócitos e micróglia ativadas (HMGB1 e ATP), causam hiperexcitabilidade. Assim fatores que levam

ao aumento de citocinas no cérebro são críticos pois pode aumentar a frequência de crises²⁰.

A associação entre epilepsia e poluição ambiental é relativamente recente. A pesquisa introdutória ao assunto, tornou evidente que exposição à poluição gasosa e às partículas finas, pode representar um fator de risco para pessoas com epilepsia em áreas urbanas no Chile. Cakmak *et al*¹⁴ mostraram pela primeira vez uma associação entre picos de poluição atmosférica e a elevada taxa de hospitalização por aumento de crises epiléticas. O aumento de crises foi associado aos poluentes O₃, N₂O, SO₂, CO, PM10 e PM2,5¹⁴.

Seguindo um delineamento semelhante, um segundo estudo investigou a relação epilepsia e poluição em Xi'an, uma das maiores metrópoles com elevados níveis de poluição da China. Ao contrário do que se observou em 2010, somente os níveis de N₂O e SO₂ foram associados de forma positiva com o aumento de atendimentos ambulatoriais para epilepsia, e nesse estudo o O₃ teve atividade protetora contra as crises¹⁵.

Uma pesquisa multicêntrica identificou 51.523 admissões hospitalar por epilepsia, em 47 hospitais de 10 cidades da China. Os dados indicaram que quando N₂O, CO e PM2,5 aumentaram acima dos níveis permitidos pela OMS, houve aumento de hospitalizações por crises convulsivas, mesmo em exposição a curto prazo¹⁶.

Chiang *et al* fizeram um estudo buscando correlacionar os efeitos da poluição e das condições meteorológicas na

frequência de crises em Taiwan. No que se refere aos poluentes, os autores mostraram que 6 variáveis apresentaram correlação positiva com as crises epiléticas, o NO, CO, N₂O, PM_{2,5}, CH₄ E NMHC¹⁷.

Apesar de recente e das poucas evidências de trabalhos científicos, os estudos de meta-análise indicam que os países com índices elevados de poluição atmosférica têm uma associação positiva com aumento de crises, principalmente no inverno e em situações de exposição a curto prazo. Os mecanismos não são conhecidos, mas recente estudo mostrou aumento de citocinas IL-1B, IL-6 e TNF-alfa, associado a um desequilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e excitatória, com um aumento na excitabilidade neuronal demonstrado pela abreviação na expressão de crises induzidas pelo PTZ, em ratos adultos que foram expostos ao MP_{2,5} durante o desenvolvimento²⁴. Com base nesse estudo é possível sugerir que a poluição ativa cascatas de sinalização que podem aumentar a ocorrência de crises representando riscos para pacientes com epilepsia que vivem em grandes áreas urbanas industrializadas ou com muito tráfego de veículos com motor a queima de diesel.

CONCLUSÃO

A poluição do ar, especificamente o material particulado, tem um grande impacto negativo na saúde humana, e principalmente nos pacientes com epilepsia que podem ter suas crises aumentadas se forem expostos a altas taxas desses poluentes. A inflamação sistêmica causada

pela poluição é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurológicas, com efeito de curto e longo prazo, podendo causar hiperexcitabilidade neuronal.

O efeito danoso é proporcional ao tempo de exposição e todas as pessoas que vivem em grandes cidades industrializadas e com altas taxas de poluentes estão sujeitas aos riscos para a saúde. A poluição do ar é causada principalmente pela atividade humana em centros urbanos, como a queima de combustíveis fósseis nos automóveis. Todos podemos contribuir para reduzir esses poluentes, porém necessitamos de políticas públicas mais eficientes para minimizar os danos.

REFERÊNCIAS

1. Shi L, Yin Y, Zhang L, Wang S, Sillanpää M, Sun H. Design and engineering heterojunctions for the photoelectrochemical monitoring of environmental pollutants: A review. *App Catal B Environm* 2019;248:405-22. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.02.044>
2. World Health Organization (WHO). Ambient Air Pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization. 2016, pp1-131. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250141>
3. Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev Neurologiq* 2016;172:69-80. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.008>
4. Xu X, Nie S, Ding H, Hou F. Environmental pollution and kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:313-24. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.11>
5. Kilian J, Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease - Evidence from epidemiological and animal studies. *Biomed J* 2018;41:414-62. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.06.001>
6. World Health Organization (WHO). Health effects of particulate matter: Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. World Health Organization. 2013;1-15.

<https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-effects-of-particulate-matter.-policy-implications-for-countries-in-eastern-europe,-caucasus-and-central-asia-2013>

7.Carletti C, Santos R, Sierra de Araújo L, Santos M, Veras M, Da Silva R, *et al.* Exposição pós-natal à poluentes do ar ($mp \leq 2,5$) como fator de risco para o desenvolvimento de comportamentos de depressão e Ansiedade: um estudo experimental. *Colloquium Vitae* 2019;11:20-31. <https://doi.org/10.5747/cv.2019.v11.n3.v267>

8.Costa L, Cole T, Dao K, Chang Y, Garrick J. Developmental impact of air pollution on brain function. *Neurochem Inter* 2019;131:104580. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104580>

9.Sunyer J, Dadvand P. Pre-natal brain development as a target for urban air pollution. *Bas Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:81-8. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13226>

10.Guxens M, Lubczynska M, Muetzel R, Dalmau-Bueno A, Jaddoe V, Hoek G, *et al.* Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. *Bio Psychiatr* 2018;84:295-303. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.016>

11.Herting M, Younan D, Campbell C, Chen J. Outdoor Air Pollution and Brain Structure and Function From Across Childhood to Young Adulthood: A Methodological Review of Brain MRI Studies. *Front Pub Health* 2019;7:332. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00332>

12.Fernandes MJS, Carletti CO, Sierra de Araújo LF, Santos RC, Reis J. Respiratory gases, air pollution and epilepsy. *Rev Neurologia* 2019;175:604-13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.013>

13.Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci* 2009;32:506-516. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009>

14.Cakmak S, Dales RE, Vidal CB. Air pollution and hospitalization for epilepsy in Chile. *Environ Inter* 2010;36:501-5. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.03.008>

15.Xu C, Fan Y-N, Kan H-D, Chen R-J, Liu J-H, Li Y-F, *et al.* The Novel Relationship between Urban Air Pollution and Epilepsy: A Time Series Study. *PLoS ONE* 2016;11:e0161992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161992>

16.Bao X, Tian X, Yang C, Li Y, Hu Y. Association between ambient air pollution and hospital admission for epilepsy in Eastern China. *Epilep Res* 2019;152:52-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.012>

17.Chiang K-L, Lee J-Y, Chang Y-M, Kuo F-C, Huang C-Y. The effect of weather, air pollution and seasonality on the number of patient visits for epileptic seizures: A population-based time-series study. *Epilep Behav* 2020;115:107487. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107487>

18.Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>

19. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiol* 2020;54:185-91. <https://doi.org/10.1159/000503831>
20. Victor TR, Tsirka SE. Microglial contributions to aberrant neurogenesis and pathophysiology of epilepsy. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:234-47. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.02>
21. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013;36:174-84. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.008>
22. Eyo UB, Murugan M, Wu LJ. Microglia-neuron communication in epilepsy. *Glia* 2016;65:5-18. <https://doi.org/10.1002/glia.23006>
23. Robel S, Buckingham SC, Boni JL, Campbell SL, Danbolt NC, Riedemann T, *et al.* Reactive astrogliosis causes the development of spontaneous seizures. *J Neurosci* 2015;35:3330-45. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1574-14.2015>
24. Carletti CO. Poluição do ar de São Paulo (MP2,5) como fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios comportamentais e alterações moleculares no cérebro de ratos (Tese). São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2020, p163.